# ANNEXE I

# RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**EDEX 20 microgrammes/1 ml, poudre et solvant pour solution injectable (voie intracaverneuse) en cartouche bi-compartiment**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Alprostadil..... 20,00 microgrammes
(sous forme de clathrate 1 : 1 dans l'alfadex)

Pour une cartouche bi-compartiment

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Induction pharmacologique de l'érection.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

**Posologie**

La posologie est strictement individuelle et doit être déterminée au préalable par un test.

La dose initiale est de 5 µg.

En cas d'érection insuffisante cette dose sera ensuite augmentée par paliers de 5 µg jusqu'à 20 µg, lors d'administrations ultérieures.

La dose doit être ajustée pour permettre au patient d'être en érection complète 5 à 10 minutes après l'injection.

L'érection ne doit pas durer plus d'une heure.

Ne pas administrer plus d'une injection par jour, le rythme maximal des injections étant de deux par semaine avec un intervalle d'au moins 24 heures entre les injections.

La dose maximale individuelle par injection est de 20 µg.

La première injection doit obligatoirement être effectuée en milieu médical.

Les auto-injections dans le corps caverneux ne seront effectuées qu'au terme d'un apprentissage de la technique d'injection.

Une fois que le médecin aura expliqué le mode d'injection à son patient et aura déterminé la dose efficace, les auto-administrations pourront être faites par le patient à son domicile.

Le malade ne doit injecter que la dose optimale individuelle déterminée pour lui.

Il convient d'interdire au patient d'augmenter sa dose individuelle de son propre chef.

**Mode d'administration**

VOIE INTRACAVERNEUSE STRICTE CHEZ L'HOMME ADULTE.

Après préparation de la solution comme décrit à la rubrique 6.6. « Précautions particulières d'élimination et de manipulation », l'injection doit être faite, dans des conditions aseptiques, dans le corps caverneux, sur la face latérale, à droite ou à gauche du pénis.

Prendre soin de ne pas injecter dans les veines du pénis ou les nerfs du côté supérieur et dans l'urètre du côté inférieur.

L'injection doit être terminée dans les 5 à 10 secondes et une compression manuelle doit être faite sur le point d'injection pendant 2 à 3 minutes.

Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Pour les présentations nécessitant un stylo injecteur réutilisable, utiliser une nouvelle cartouche ainsi qu'une aiguille stérile pour toute nouvelle injection. La solution reconstituée est destinée à un usage unique, et ne doit pas être réutilisée pour une nouvelle injection.

Pour les présentations avec dispositif d'administration à usage unique, utiliser une nouvelle seringue ainsi qu'une aiguille stérile pour toute nouvelle injection. La solution reconstituée est destinée à un usage unique, et ne doit pas être réutilisée pour une nouvelle injection.

## 4.3. Contre-indications

Edex est contre indiqué :
- chez les sujets ayant une hypersensibilité connue aux prostaglandines ou à l'un des autres constituants ;
- chez les sujets prédisposés au priapisme du fait de certaines affections comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie ;
- chez les sujets ayant une déformation anatomique du pénis comme une angulation pénienne, une fibrose des corps caverneux ou une maladie de la Peyronie ;
- chez les sujets porteurs d'implants péniens ;
- chez les sujets pour lesquels l'activité sexuelle est déconseillée ou contre-indiquée (par exemple les patients présentant une affection cardiaque sévère).

## 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

**Mises en garde**

**NE PAS UTILISER PAR VOIE IV OU IM.**

Les causes médicales sous-jacentes d'un dysfonctionnement érectile doivent être diagnostiquées et traitées avant l'instauration du traitement par Edex.

Edex peut provoquer une érection prolongée voire un priapisme, une fibrose des corps caverneux, des douleurs.

Le patient sera prévenu qu'en cas d'érection rigide prolongée de plus de 3 heures, il est indispensable de contacter le médecin traitant afin qu'un traitement adapté puisse être mis en place.

Pour minimiser le risque, sélectionner la dose minimale efficace et prévenir le patient qu'en cas d'érection persistante au-delà de 3 heures, il doit alerter immédiatement son médecin traitant, ou, si celui-ci n'est pas disponible, qu'il recherche une assistance médicale immédiate. Le traitement du priapisme doit être conforme à la pratique médicale établie et doit être instauré au plus tard dans les 6 heures (voir rubrique 4.9 surdosage).

Il sera vivement recommandé au patient :

- de conserver sur lui le numéro de téléphone du praticien en charge de ce traitement ;
- de faire un apprentissage dans un centre spécialisé en cas d'utilisation en auto-injection.

Il est conseillé d'éviter l'utilisation d'Edex chez les patients ayant présenté un accident cardio-vasculaire dans les trois mois précédents et dont l'état cardio-vasculaire n'est pas stabilisé.

**Précautions d'emploi**

Une érection douloureuse est davantage susceptible de se produire chez les patients présentant une déformation anatomique du pénis comme : une angulation pénienne, un phimosis, une fibrose des corps caverneux, une maladie de la Peyronie ou des plaques. Une fibrose pénienne y compris une angulation pénienne, une fibrose des corps caverneux, des nodules fibreux et une maladie de la Peyronie peuvent survenir à la suite d'une injection intracaverneuse d'Edex.

L'incidence de la fibrose peut augmenter avec la durée d'utilisation.

Un suivi régulier du patient, comprenant un examen minutieux du pénis à la recherche de signes de fibrose pénienne ou de maladie de la Peyronie, est fortement recommandé.

L'utilisation d'Edex doit être interrompue chez les patients développant une angulation pénienne, une fibrose des corps caverneux ou une maladie de la Peyronie.

Les patients ayant des troubles de la coagulation sont à surveiller plus particulièrement sur le plan biologique et au niveau local.

Les patients traités par anticoagulant de type warfarine ou héparine peuvent présenter une tendance accrue au saignement après injection intra-caverneuse.

On conseillera au patient d'exercer une pression suffisante sur le point d'injection.

Chez les patients atteints de maladie du sang contagieuse, ceci pourrait entraîner une augmentation de la transmission de la maladie à leur partenaire.

Edex devra être utilisé avec prudence en cas d'antécédents d'accident ischémique transitoire ou en cas de troubles cardiovasculaires instables.

Edex n'est pas destiné à être associé à un autre traitement de la dysfonction érectile (voir aussi rubrique 4.5).

Le risque d'un usage abusif d'Edex devra être pris en considération en cas d'antécédent de trouble psychiatrique ou de toxicomanie.

Les stimulations sexuelles et les rapports sexuels peuvent entraîner des évènements cardiaques et pulmonaires chez les patients atteints de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque congestive ou de maladie pulmonaire. Ces patients, lorsqu'ils utilisent Edex, doivent pratiquer les activités sexuelles avec prudence. Après les dix premières injections, et par la suite à intervalles réguliers, le médecin évaluera à nouveau le traitement pour rechercher en particulier des effets indésirables locaux et procéder à un éventuel ajustement de la posologie.

Il convient d'interdire au patient d'augmenter sa dose individuelle de son propre chef.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par cartouche administrée, c'est-à-dire sans « sodium ».

## 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

Les patients traités par un anticoagulant de type warfarine ou héparine, ou par un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire peuvent présenter une tendance accrue au saignement en raison de l'activité anti-agrégante plaquettaire d'Edex.

Les effets de l'association d'Edex avec d'autres traitements de la dysfonction érectile (par exemple sildenafil) ou d'autres médicaments inducteurs d'érection (par exemple papavérine et anti-adrénergique alpha) n'ont pas fait l'objet d'études formelles. De telles substances ne doivent pas être utilisées en association avec Edex en raison du risque d'érection prolongée et/ou de priapisme.

**Associations à prendre en compte**

Une potentialisation des effets des produits vasodilatateurs et/ou antihypertenseurs est possible.

Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet d'Edex.

## 4.6. Grossesse et allaitement

Les indications thérapeutiques de ce produit ne concernent pas la femme.

Cependant, en raison du passage de l'alprostadil dans le sperme et le liquide séminal, le traitement devra être évité chez un patient dont la partenaire est enceinte ou susceptible de l'être.

## 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Edex ne devrait pas avoir d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

## 4.8. Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté après injection intracaverneuse a été une douleur pénienne. Celle-ci a été signalée au moins une fois par 30 % des patients et a été associée à 11 % des injections. Dans la plupart des cas, la douleur était d'intensité légère à modérée. Chez 3 % des patients, la douleur a entraîné l'arrêt du traitement.

**Des cas de fibrose pénienne, incluant angulation, nodules fibreux, et maladie de la Peyronie ont été rapportés chez 3% des patients ayant participé aux études cliniques. Toutefois, dans une étude au cours de laquelle la période des auto-injections allait jusqu'à 18 mois, l'incidence de la fibrose pénienne a été plus élevée, de l'ordre de 8 %.**

Des hématomes et des ecchymoses au point d'injection (d'avantage liés à la technique d'injection qu'aux effets de l'alprostadil alfadex) sont respectivement survenus chez 3 % et 2 % des patients.

Des cas d'érections prolongées et de priapisme (érection de plus de 4 heures) ont été rapportés et se sont résolus spontanément dans la majorité des cas.

Des érections de 4 à 6 heures ont été développées chez 4 % des patients et une érection douloureuse de plus de 6 heures est survenue chez 0,4 % des patients.

Les effets indésirables rapportés durant les essais cliniques et depuis la commercialisation sont présentés dans le tableau suivant :

| **Très fréquent**<br>**(≥ 1/10)** | **Fréquent**<br>**(≥ 1/100, < 1/10)** | **Peu fréquent**<br>**(≥ 1/1000, < 1/100)** | **Fréquence indéterminée**<br>**(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)** |
|---|---|---|---|
| **Infections et infestations** | | | |
| | | *Infections fongiques, rhume banal* | |
| **Affection du système nerveux** | | | |
| | | *Choc vagal,*<br>*hypoesthésie,*<br>*hyperesthésie,*<br>*pré-syncope* | *Etourdissements,*<br>*céphalée* |
| **Affections oculaires** | | | |
| | | *Mydriase* | |
| **Affections cardiaques** | | | |
| | | *Extrasystoles supraventriculaires* | |
| **Affections vasculaires** | | | |
| | *Hématome* | *Hypotension, vasodilatation, troubles vasculaires périphériques,*<br>*troubles veineux* | |
| **Affections gastro-intestinales** | | | |
| | | *Nausée,*<br>*sécheresse buccale* | |
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** | | | |
| | | *Eruption cutanée, prurit, érythème, érythème scrotal, hyperhidrose* | |
| **Affections musculo-squelettiques et systémiques** | | | |
| | | *Spasmes musculaires* | |
| **Affections du rein et des voies urinaires** | | | |
| | | *Dysurie,*<br>*hématurie, pollakiurie, miction impérieuse, hémorragie urétrale* | |
| **Affections des organes de reproduction et du sein** | | | |
| *Douleur pénienne* | *Erection prolongée, maladie de la Peyronie,*<br>*fibrose pénienne,*<br>*affections péniennes* | *Balanite,*<br>*priapisme,*<br>*phimosis,*<br>*érection douloureuse, trouble de l'éjaculation,*<br>*douleur testiculaire, douleur* | *Dépôts d'hémosidérine dans le pénis* |

| Très fréquent<br>(≥ 1/10) | Fréquent<br>(≥ 1/100, < 1/10) | Peu fréquent<br>(≥ 1/1000, < 1/100) | Fréquence indéterminée<br>(ne peut être estimée sur la base des données disponibles) |
|---|---|---|---|
| | | *scrotale, douleur pelvienne, œdème testiculaire, œdème scrotal, spermatocèle,*<br>*affection testiculaire, dysfonction érectile,*<br>*affection du scrotum,*<br>*érythème du scrotum,*<br>*gonflement testiculaire,*<br>*masse testiculaire* | |
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | | | |
| | *Hématome, ecchymose,*<br>*hématome au point d'injection* | *Hémorragie, inflammation,*<br>*œdème, asthénie,*<br>*œdème périphérique,*<br>*Réactions au point d'injection : chaleur, anesthésie, hémorragie, inflammation, prurit, gonflement,*<br>*œdème,*<br>*irritation,*<br>*douleur* | |
| **Investigations** | | | |
| | | *Diminution de la pression sanguine, augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation de la créatininémie* | |
| **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** | | | |
| | | | *Injection dans l'urètre résultant d'une mauvaise technique d'injection* |

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarant tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr

## 4.9. Surdosage

Les signes d'intoxication sont un état dépressif, des selles molles ou une diarrhée et une respiration accélérée.

En cas de surdosage, les complications les plus redoutées, priapisme (érection rigide de plus de 4 heures) ou érection prolongée, sont à traiter en milieu spécialisé.

Le traitement peut faire appel à une ponction des corps caverneux, à l'injection d'amines sympathomimétiques par voie intra-caverneuse ou à un acte chirurgical.

La possibilité de survenue de tels incidents impose au patient d'avoir toujours avec lui le numéro de téléphone de l'équipe médicale qui a en charge son traitement et qui doit pouvoir le traiter en urgence.

# 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LES TROUBLES DE L'ÉRECTION, CODE ATC : G 04 BE 01.**

L'alprostadil (ou Prostaglandine E1) appartient à une famille d'acides gras naturels ayant des effets pharmacologiques variés.

La vasodilatation, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la stimulation des muscles lisses de l'intestin et de l'utérus sont parmi les effets notables.

Des études in vitro et chez de nombreuses espèces animales ont permis de conclure aux propriétés relaxantes de l'alprostadil au niveau des corps caverneux.

Chez le singe, l'administration d'alprostadil augmente le flux sanguin de l'artère caverneuse, le degré et la durée de relaxation du muscle lisse caverneux étant dose-dépendants chez ce type d'animal.

Chez l'homme, une injection intra-caverneuse d'alprostadil produit une érection.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

**Administré par voie intraveineuse**

L'alprostadil disparaît rapidement de la circulation générale avec une demi-vie de l'ordre de 5 minutes.

L'alprostadil est fixé à plus de 95% aux protéines plasmatiques, mais cette fixation protéique, à relativement faible affinité, ne semble pas limiter le captage tissulaire, puisqu'au premier passage les poumons captent 70% de l'alprostadil.

L'alprostadil est éliminé en totalité par biotransformation au niveau de différents organes dont les poumons. Les métabolites sont pharmacologiquement inactifs et excrétés en majorité par voie rénale.

**Après injection intra-caverneuse**

Les concentrations d'alprostadil et de son métabolite primaire (15-oxo-13, 14,-dihydro-PGE1) dans les sinus sont élevées.

Le principe actif n'est pas retrouvé dans la circulation périphérique, et le taux de 15-oxo-13, 14,-dihydro-PGE1 n'est pas significativement élevé après administration intra-caverneuse.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

# 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

## 6.1. Liste des excipients

Poudre : alphacyclodextrine (ALFADEX), lactose anhydre.

Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

## 6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## 6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

## 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

## 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml en cartouche bi-compartiment (verre de type I), bouchon (bromobutyle), capsule (Aluminium) avec une aiguille avec un stylo injecteur réutilisable ; boîte de 1.

1 ml en cartouche bi-compartiment (verre de type I), bouchon (bromobutyle), capsule (Aluminium) avec une aiguille avec un stylo injecteur réutilisable ; boîte de 2.

1 ml en cartouche bi-compartiment (verre de type I) dans un dispositif d'administration à usage unique, bouchon (bromobutyle), capsule (Aluminium) avec une aiguille ; boîte de 1.

1 ml en cartouche bi-compartiment (verre de type I) dans un dispositif d'administration à usage unique, bouchon (bromobutyle), capsule (aluminium) avec aiguille ; boîte de 2.

1 ml en cartouche bi-compartiment (verre de type I) dans un dispositif d'administration à usage unique, bouchon (bromobutyle), capsule (aluminium) avec aiguille ; boîte de 6.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Mode d'emploi pour les présentations nécessitant un stylo injecteur réutilisable :

EDEX cartouches s'utilise avec un stylo injecteur réutilisable spécifique EASY DUO.

Visser l'aiguille sur le stylo injecteur.

Dévisser le piston du stylo injecteur.

Prendre la cartouche et nettoyer son extrémité avec un tampon imbibé de liquide désinfectant.

Insérer la cartouche dans le stylo injecteur.

Visser le piston sur le pas de vis de l'injecteur.

Pousser doucement sur le piston de façon à faire passer totalement le solvant dans la partie avant de la cartouche. La poudre se dissout immédiatement au contact du solvant.

Agiter légèrement jusqu'à obtention d'une solution claire.

Expulser l'air et ajuster la dose prescrite avant l'injection intracaverneuse.

Mode d'emploi pour les présentations avec dispositif d'administration à usage unique :

Prendre la seringue et nettoyer son extrémité avec un tampon imbibé de liquide désinfectant.

Visser l'aiguille sur la seringue.

Retirer le capuchon de protection extérieur de l'aiguille.

Pousser doucement le piston de façon à faire passer totalement le solvant dans la partie avant de la cartouche. La poudre s'y dissout immédiatement au contact du solvant.

Agiter légèrement jusqu'à obtention d'une solution claire.

Expulser l'air et ajuster la dose prescrite avant l'injection intracaverneuse.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**UCB PHARMA S.A.**
DEFENSE-OUEST
420 RUE D'ESTIENNE D'ORVES
92700 COLOMBES
FRANCE

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 343 160.5 : 1 ml en cartouche bi-compartiment (verre) avec une aiguille avec un stylo injecteur réutilisable ; boîte de 1.
- 343 161.1 : 1 ml en cartouche bi-compartiment (verre) avec une aiguille avec un stylo injecteur réutilisable ; boîte de 2.
- 343 162.8 : 1 ml en cartouche bi-compartiment (verre) avec une aiguille ; boîte de 1.
- 343 185.8 : 1 ml en cartouche bi-compartiment (verre) avec une aiguille ; boîte de 2.
- 343 186.4 : 1 ml en cartouche bi-compartiment (verre) avec une aiguille ; boîte de 6.

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

DATE DE PREMIERE AUTORISATION 16/04/1997

DATE DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION 09/03/2009

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/11/2013

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

---

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.